

WIRTSCHAFTSPATENT

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

DE 43 29 794 A 1

Abgabedatum: 19.12.93  
Anmeldedatum: 19.12.93  
Offenlegungstermin: 19.12.93

A 61 K 31/135  
A 61 K 31/135  
// CPC 31/135, C08  
11/193.11/09.11/12,  
11/13

DE 43 29 794 A 1

Anschrift

Grünbaum GmbH, 53078 Aachen, DE

Erfinder

Barthelme, Johannes Heinrich Antonius Dr.,  
53078 Aachen, DE

Folienzusatz gem. § 44 PatG ist gestellt

Tramadol enthaltende Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Es werden Arzneimittel in Tablettenform zur oralen Applikation beschrieben, aus denen ein hydrophobes Grund-  
material freigesetzt wird, welches ein verzögerndes  
Freisetzen bewirkt und die Wirkstoffe in einem  
ausgewählten Mischverhältnis enthalten.

Abstract (Basic): DE 4329794 A

Delayed release tramadol tablets contain: a) 1 or more tramadol salt  
which is not moisture-sensitive; and b) a matrix former comprising at least  
1 cellulose ether and/or ester having a viscosity of 3000-150000 mPa.s in a  
2 wt.% aq. soln. at 20deg.C.

The matrix former has a viscosity of 3000-150000 mPa.s and is esp. a  
methyl-, ethyl- or carboxymethyl-cellulose or partic. a  
methylhydroxypropyl-, hydroxyethyl- or hydroxypropyl-cellulose.

The content of the respective components is suitably 10-85 wt.% esp.  
25-70 wt.%, tramadol salt and 10-40 wt.% matrix former.

USE - The tablets are used as analgesics to treat moderate to severe  
pain.

ADVANTAGE - The tablets provide effective relief of severe pain when  
taken once or twice daily, compared with the normal dosage regimen of 3-4  
times daily.

Tramadol salt is released from the tablet independently of pH and type  
and amount of carrier present, with the release profile also being  
independent of salt content and amt. of matrix former present.

DE 4329794 A 1

CR

Wasserreibung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel in Tablettenform zur oralen Applikation, aus denen ein feuchtigkeitsempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol verzögert freigesetzt wird und die mindestens einen pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner enthalten.

Tramadolhydrochlorid-(1R,2R)-2-(Dimethylamino)-1-methyl-1-(3-methoxyphenyl)ethylhydrochlorid - ist ein Analgetikum, das bei starken und mittelstarken Schmerzen wirksam ist. Alle zur Zeit im Markt befindlichen Arzneiformen setzen Tramadolhydrochlorid unverzüglich frei, so daß diese Arzneimittel zur Erzielung einer guten therapeutischen Wirksamkeit bei anhaltenden Schmerzen 3- bis 6mal täglich vom Patienten eingenommen werden müssen. Für die Patienten würde es daher eine Erleichterung bedeuten, wenn die Verabreichungsfrequenz auf 1- bis 3mal täglich reduziert werden könnte.

Verschiedene prinzipielle Ausführungsformen von Retardzubereitungen sind dem Fachmann bekannt. So wird beispielsweise in dem bereits am 19. April 1966 angemeldeten Schutzrecht US 3,063,143 eine Retardtablette offenbart, die einen pharmazeutisch akzeptablen hydrophilen Gummi enthält, der schnell Wasser absorbiert und bei 37°C quillt und dessen Gewichtsteil in der Tablette wenigstens ein Drittel beträgt. Wenn die Tablette in Kontakt mit dem wässrigen Medium des Gastrointestinaltraktes gebracht wird, bildet sich eine weiche Gelbarriere auf der Tablettenoberfläche, die einen schnellen Zerfall der Tablette und eine schnelle Wirkstofffreigabe verhindert und einen langsamen Zerfall mit der Freigabe des Wirkstoffes über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden ermöglicht. Die Beispiele zeigen jedoch, daß die Wirkstofffreisetzung aus den Tabletten vom pH-Wert beeinflusst wird. Weiterhin wird beschrieben, daß zur Freisetzung eines Wirkstoffes die äußere Geleichte durch die Bewegungen im Gastrointestinaltrakt abgeschert wird, wodurch der Wirkstoff aus dem Gel freigesetzt wird. Gleichzeitig bildet sich an der dann freien Tablettenoberfläche eine neue Geleichte. Die Wirkstofffreisetzung wird daher auch durch mechanische Beanspruchung beeinflusst. Des weiteren wird beschrieben, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit vom Gewichtsverhältnis Wirkstoff zu Gummi sowie vom Gehalt an hydrophilem Gummi in der Tablette abhängig ist.

In US 4,389,393 (Reexamination Certificate 81 4,389,393) wird ein Trägermaterial für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe offenbart, das zu einer festen Dosierungseinheit geformt und gepreßt, eine regelmäßige und verzögerte Wirkstofffreisetzung nach der Verabreichung zeigt. Das Trägermaterial besteht aus einer oder mehreren Hydroxypropylmethylcellulosen oder aus einer Mischung aus einer oder mehreren Hydroxypropylmethylcellulosen und bis zu 30 Gew.-% aus Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder einem anderen Celluloseether, wobei wenigstens eine der Hydroxypropylmethylcellulosen einen Methoxylgehalt zwischen 16 und 24 Gew.-%, einen Hydroxypropoxygehalt zwischen 4 und 32 Gew.-% und ein numerisches molares Molekulargewicht von mindestens 50 000 aufweist. Das Trägermaterial ist zu 30 Gew.-% oder weniger in der Dosierungsform enthalten und bewirkt, daß wenigstens 4 Stunden für die Freisetzung von 94,4% des feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffes aus der Dosierungsform nach der Verabreichung erforderlich sind.

In Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 3, 1 (1984) werden hydrophile Matrizen, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulosen, für orale Dosierungsformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung beschrieben. Auf den Seiten 4 bis 6 dieses Dokumentes wird ausgeführt, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes sowohl von der Viskosität als auch vom Gewichtsteil des eingesetzten Polymeren abhängt. Des weiteren beeinflussen Größe und Form der Dosierungseinheit die Freisetzung, wogegen praktisch keine Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren durch Granulation oder Direkttablettierung besteht. Dagegen zeigen unterschiedliche Füllstoffe in der Rezeptur einen starken Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung. Gemäß den Abb. 16 und 18 bewirken unlösliche Füllstoffe eine Beschleunigung der Freisetzung bis hin zur vollständigen Aufhebung des Effektes der kontrollierten Freisetzung, unabhängig davon, ob diese Stoffe, wie zum Beispiel mikrokristalline Cellulose, quellen können oder diese Stoffe wie zum Beispiel Calciumhydrogenphosphat, nicht quellbar sind.

Aus Int. J. Pharm. 46, 223 (1987) ist bekannt, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes aus einer Retardtablette, deren Matrixbildner Hydroxypropylmethylcellulose ist, vom Gewichtsverhältnis Wirkstoff zu Hydroxypropylmethylcellulose abhängt. Je mehr dieses Verhältnis zu Gunsten des Wirkstoffes verschoben ist, desto höher ist die Freisetzungsgeschwindigkeit. In Zubereitungen, die mehr als 30 Gew.-% Füllstoff enthalten, wird die Freisetzungsgeschwindigkeit durch die Art der verwendeten Füllstoffe beeinflusst. Ein teilweiser Ersatz von Hydroxypropylmethylcellulose in der Zubereitung führt zu einer Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit.

Die in J. Pharm. Sci. 57, 1292 (1968) beschriebenen Matrix-Retardtabletten führen bei einer Erhöhung der löslichen Anteile in der hydrophilen Matrix zu einer Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, Arzneimittel in Tablettenform zur oralen Applikation bereitzustellen, aus denen ein feuchtigkeitsempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol unabhängig vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung und unabhängig von der Art und Menge der Füllstoffe verzögert freigesetzt wird. Ferner soll bei einer vorgegebenen Masse und Form der Tablette das Freisetzungsprofil unabhängig vom Wirkstoffgehalt und der Menge des Matrixbildners sein. Unter "Freisetzungsprofil" wird der freigesetzte Anteil des Wirkstoffes in Gewichtsprozent des gesamten Wirkstoffgehaltes aufgetragen gegen die Untersuchungszeit verstanden.

Es wurde gefunden, daß die an eine Tramadol-tablette enthaltende Retardform gestellten hohen Anforderungen von einem ein feuchtigkeitsempfindliches Tramadol-salz enthaltenden Arzneimittel in Tablettenform erfüllt wird, das einen ausgewählten pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner enthält.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend Arzneimittel in Tablettenform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein feuchtigkeitsempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol und als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 3000 und

150 000 mPa-s aufweist.

Vorzugsweise werden als pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner Cellulosephosphate und/oder Celluloseacetate eingesetzt, die in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 10 000 und 150 000 mPa-s besitzen. Besonders geeignete pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner sind ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Ethylcellulosen und Carboxymethylcellulosen und insbesondere ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln liegt der verzögert freisetzende Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-%. Besonders bevorzugt werden Arzneimittel mit einem verzögert freisetzenden Wirkstoffgehalt zwischen 25 und 70 Gew.-% und einem Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-%.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln können als weitere Bestandteile pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe wie Füllstoffe, beispielsweise Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Öle, Schmier- und Fließregulierungsmittel, beispielsweise hochdispertes Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat und/oder Stearinsäure, enthalten sein, deren Gesamtgehalt in der Tablette zwischen 0 und 80 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5 und 65 Gew.-% liegt.

Vielmehr ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes in einem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig. Dieser kann während der Gastrointestinalpassage des Arzneimittels in einem pH-Wert-Bereich von unter 1 bis etwa 8 schwanken. Diese Schwankungen können von einer einnehmenden Person zur anderen verschieden sein. Auch kann bei ein und derselben Person von einer Einnahme zur anderen ein unterschiedliches pH-Wert-Zeit-Profil während der Gastrointestinalpassage gegeben sein. Ist die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig, so kann dies zu unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten in vivo führen. Die Freisetzungseigenschaften eines Tramadol-salzes aus einem erfindungsgemäßen Arzneimittel sind jedoch überraschenderweise unabhängig vom pH-Wert wie er physiologisch während der Gastrointestinalpassage auftreten kann. Die Freisetzungseigenschaften bei einem Umgebungs-pH-Wert von 1,2, 4,0 und 6,8 sind sowohl untereinander identisch als auch im Vergleich zur Freisetzung während eines pH-Wert-Zeit-Profiles von pH 1,2 über pH 2,3 und pH 6,8 bis zu pH 7,2.

Im Gegensatz zu dem vorgenannten Stand der Technik ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Tramadol-salzes aus einem erfindungsgemäßen Arzneimittel sowohl unabhängig von der in einer 2 gew.-%igen Lösung zwischen 1000 und 150 000 mPa-s liegenden Viskosität des Matrixbildners als auch unabhängig vom Gehalt des Matrixbildners sowie des Füllmittels im Arzneimittel.

Des Weiteren ist es für das Freisetzungseigenprofil einer erfindungsgemäßen Tramadol-salze enthaltenden Retard-tablette unerheblich, ob bei sonstigen unveränderten Abmessungen und unveränderter Zusammensetzung, bezogen auf den Wirkstoff, den Matrixbildner und die fakultativen Bestandteile, a) Füllstoff ein wasserlöslicher Füllstoff, beispielsweise Lactose, ein unlöslicher, in wässrigem Medium nicht quellender Füllstoff, beispielsweise Calciumhydrogenphosphat, oder ein unlöslicher, in wässrigem Medium quellender Füllstoff, beispielsweise mikrokristalline Cellulose, eingesetzt wird. Alle derartigen Arzneimittel haben deckungsgleiche Freisetzungseigenprofile.

Da insbesondere Tramadolhydrochlorid in wässrigem Medium gut löslich ist und aufgrund des Standes der Technik der Anteil löslicher Bestandteile in der Arzneimittelmischung einen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat, sollten Zubereitungen mit unterschiedlichem Gehalt an einem Tramadol-salze unterschiedliche Freisetzungseigenprofile haben. Ebenso sollte aufgrund des Standes der Technik eine Änderung des Verhältnisses Tramadol-salze zu Matrixbildner zu einer Veränderung des Freisetzungseigenprofils führen. Überraschenderweise zeigte sich aber, daß erfindungsgemäße Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt, in denen die Gesamtmenge an feuchtigkeitsempfindlichen, physiologisch verträglichem Tramadol-salze und löslichem oder unlöslichem Füllstoff konstant gehalten wurde, bei sonstigen unveränderten Abmessungen, unverändertem Gesamtgewicht und unveränderter Zusammensetzung der Tablette, bezogen auf den Matrixbildner und die fakultativen Hilfsstoffe identische Freisetzungseigenprofile aufwiesen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können sowohl als einfache Tablette als auch als überzogene Tablette, beispielsweise als Filmtablette oder Dragee vorliegen. Für die überzogenen Tabletten können ein oder mehrere Ob- zugschichten verwendet werden. Als Überzugsmaterial eignen sich bekannte Methylhydroxypropylcellulosen, die das Freisetzungseigenprofil der erfindungsgemäßen Arzneimittel nur geringfügig beeinflussen. Dem Fachmann bekannte Diffusionsüberzüge, beispielsweise auf Basis von quellbaren, aber wasserundurchlässigen Poly(meth)acrylaten, führen zu noch stärker gebremsten Wirkstofffreisetzung aus erfindungsgemäßen Arzneimitteln. Der wirkstoffhaltige, den Wirkstoff retardiert freisetzende Tablettenkern mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-%, kann mit zusätzlichem Wirkstoff, der nicht retardiert als Initialdosis freigesetzt wird, durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren, beispielsweise Dragieren, Aufstreichen aus Lösungen oder Suspensionen oder durch Pulverauftrag, versehen umhüllt sein. Weitere Ausführungsformen stellen Mehrschicht- und Manteltabletten dar, bei denen mindestens ein Tramadol-salze in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-% bzw. im Kern der Manteltablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-% durch einen pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner retardiert freigesetzt wird und die Freisetzung eines Tramadol-salzes in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette bzw. der äußeren Mantelschicht der Manteltablette unretardiert erfolgt. Mehrschicht- und Manteltabletten können ein oder mehrere wirkstofffreie Überzüge enthalten.

Die Herstellung erfindungsgemäßer Arzneimittel ist durch eine hohe Reproduzierbarkeit der Freisetzungseigen-

gensnamen der enthaltenen Wirkstoffbestandteile kennzeichnet. Während einer Lagerzeit von mindestens einem Jahr tritt keine Änderung des Freisetzungsprofils erfahrungsgemäß ein.

Bei täglich einmaliger oder zweimaliger Einnahme einer erfahrungsgemäßen Tablette durch den Patienten wird eine gute therapeutische Wirksamkeit bei anhaltend starken Schmerzen erzielt.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Methylhydroxypropylcellulose Typs 2208, 100 000 mPa·s	85 mg
(Hersteller Dow Chemical Company, Midland/USA)	
Calciumhydrogenphosphat	62 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	3 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 200 g in folgender Weise hergestellt:

Alle Bestandteile wurden durch ein 0,63 mm Sieb gegeben, in einem Kubusmischer 10 Minuten gemischt und auf einer Korsch BK 0 Exzentertablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, einem Wälzungsradius von 3,5 mm und einem mittleren Gewicht von 255 mg gepreßt.

In gleicher Weise wurden Matrixtabletten mit einem Gewicht von 255 mg pro Tablette und folgende Zusammensetzung pro-Tablette hergestellt:

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Methylhydroxypropylcellulose Typs 2208, 100 000 mPa·s	85 mg
Calciumhydrogenphosphat	12 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	3 mg

Die In-vitro-Freisetzung von Tramadolhydrochlorid aus den Arzneimittelerzeugnissen wurde nach DAB 10 in einer Blaurührerapparatur bestimmt. Die Temperatur des Lösungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 Umdrehungen/Minute. Zu Beginn der Untersuchung wurde jede Tablette in jeweils 600 ml künstlichen Magensaft mit einem pH-Wert von 1,2 gegeben. Nach 30 Minuten wurde durch Zugabe von Natriumlauge der pH-Wert auf 2,2, nach weiteren 90 Minuten auf 6,5 und nach nochmals 60 weiteren Minuten auf 7,2 erhöht. Die zu den vorgenannten Zeitpunkten im Lösungsmedium befindliche freigesetzte Wirkstoffmenge wurde spektralphotometrisch bestimmt. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) ermittelt:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-% enthaltend	
	100 mg Tramadolhydrochlorid	150 mg Tramadolhydrochlorid
30	26	25
60	39	37
120	57	56
300	84	86
720	99	98

Die In-vitro-Freisetzungskurven der Tabletten enthaltend 100 mg oder 150 mg Tramadolhydrochlorid sind in Abb. 1 dargestellt.

##### Beispiel 2

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	200 mg
Methylhydroxypropylcellulose Type 2208, 100 000 mPa·s. (Hersteller Shin Etsu, Tokio/Japan)	105 mg
Calciumhydrogenphosphat	36 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 525 g in folgender Weise hergestellt:

Tramadolhydrochlorid, Methylhydroxypropylcellulose, Calciumhydrogenphosphat sowie je 50% der gesamten Menge an Siliciumdioxid und Magnesiumstearat wurden durch ein 0,5 mm Sieb gegeben und in einem Kubusmischer 10 Minuten gemischt. Die erhaltene Mischung wurde auf einer Korsch EK 0 Exzentertablettenpresse zu Präzlingen mit einem Durchmesser von 20 mm kompaktiert.

Nach Brechen der erhaltenen Präzlinge mittels eines 1 mm Siebes wurden die restlichen Mengen an Siliciumdioxid und Magnesiumstearat zugemischt. Anschließend wurde die erhaltene Mischung auf einer Korsch EK 0 Exzentertablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wälzungsradius von 8 mm und einem mittleren Gewicht von 350 mg gepreßt.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) wurden erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	23
60	32
120	48
300	78
720	100

Beispiel 3

Die nach Beispiel 2 hergestellten Tabletten wurden mittels Wursterverfahren mit einer Lack suspension folgender Zusammensetzung überzogen:

Eudragit RL107 (Hersteller Röhm, Darmstadt)	18,2 Gew.-%
Talkum	8,2 Gew.-%
Titanoxid	8,2 Gew.-%
Polyethylenglykol 6000 (Hersteller Hoechst AG, Frankfurt)	1,8 Gew.-%
Triethylurat	1,1 Gew.-%
demineralisiertes Wasser	64,4 Gew.-%

Das Durchschnittsgewicht der eingesetzten Tablettenkerne wurde durch den Lackauftrag um 20 mg erhöht. Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes aus den Filmtabletten wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	10
60	22
120	39
300	69
720	98

Beispiel 4

Wie in Beispiel 3 beschrieben, wurden Tabletten mit einem mittleren Gewicht von 350 mg hergestellt, in denen jedoch Calciumhydrogenphosphat durch 36 mg mikrokristalline Cellulose PH 101 (Hersteller FMC, Philadelphia/USA) und Methylhydroxypropylcellulose entweder durch 105 mg Methylhydroxypropylcellulose Type 2208 mit einer Viskosität von 15 000 mPa·s (Hersteller Shin Etsu) oder durch 105 mg Methylhydroxypropylcellulose Type 2208 mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s (Hersteller Shin Etsu) ersetzt wurden. Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurden gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) erhalten:

Zeit in Minuten

Freigesetzter Anteil in Gew.-% der  
Tabletten, enthaltend den Matrixbildner  
mit der Viskosität

	15 000 mPa.s	50 000 mPa.s
30	23	23
60	35	34
120	51	50
300	79	79
720	103	103

Die in-vitro-Freisetzungskurven der Tablettenzubereitungen, die Methyldihydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 15 000 mPa.s oder Methyldihydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 50 000 mPa.s enthalten, sind in Abb. 3 dargestellt.

## Beispiel 3

Wie in Beispiel 2 beschrieben, wurden Tabletten mit einem mittleren Gewicht von 350 mg und folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

Tramadolhydrochlorid	200 mg
Methyldihydroxypropylcellulose Type 2208, 50 000 mPa.s (Hersteller Shin Etsu)	50 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	91 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht, wobei folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus  $n = 3$ ) erhalten wurden:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	21
60	33
120	49
300	78
720	98

Die in-vitro-Freisetzungskurven der Tabletten, die entweder 50 mg, entsprechend 14 Gew.-%, oder 103 mg, entsprechend 30 Gew.-% (siehe Beispiel 4) Methyldihydroxypropylmethylecellulose mit einer Viskosität von 50 000 mPa.s enthalten, sind in Abb. 3 dargestellt.

## Beispiel 5

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Methyldihydroxypropylcellulose Type 2910, 10 000 mPa.s (Hersteller Dow Chemical Company)	40 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	26 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 510 g gemäß Beispiel 2 hergestellt. Die erhaltenen Tabletten hatten einen Durchmesser von 8 mm, einen Wölbungsradius von 7,5 mm und ein mittleres Gewicht von 170 mg.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus  $n = 2$ ) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	25
60	40
120	59
300	89
720	100

#### Beispiel 7

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Hydroxypropylcellulose 10 000 mPa·s (Klucel® HXF, Hercules, Düsseldorf)	105 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	88 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden gemäß Beispiel 2 in einer Ansatzgröße von 350 g hergestellt. Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung gemäß Beispiel 1 lieferte folgende Werte (Mittelwerte aus n = 2):

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	25
60	35
120	50
300	75
720	100

#### Beispiel 8

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Hydroxyethylcellulose 100 000 mPa·s (Natrosol® HMX, Hercules, Düsseldorf)	105 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	88 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden gemäß Beispiel 2 in einer Ansatzgröße von 350 g hergestellt. Die in-vitro-Freisetzungsuntersuchung gemäß Beispiel 1 lieferte folgende Werte (Mittelwerte aus n = 2):

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	20
60	32
120	48
300	75
720	100

#### Patentansprüche

1. Arzneimittel in Tablettenform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein feuchtigkeitsempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol und als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 3000 und 150 000 mPa·s aufweist.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester mit einer Viskosität zwischen 10 000 und 150 000 mPa·s in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C enthält.
3. Arzneimittel nach einem oder beiden der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Ethylcellulo-

ten und Carboxymethylcellulosen enthält

4. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen enthält.

5. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt zwischen 15 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-% liegt.

6. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt zwischen 25 und 70 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-% liegt.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

11

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Abbildung 1

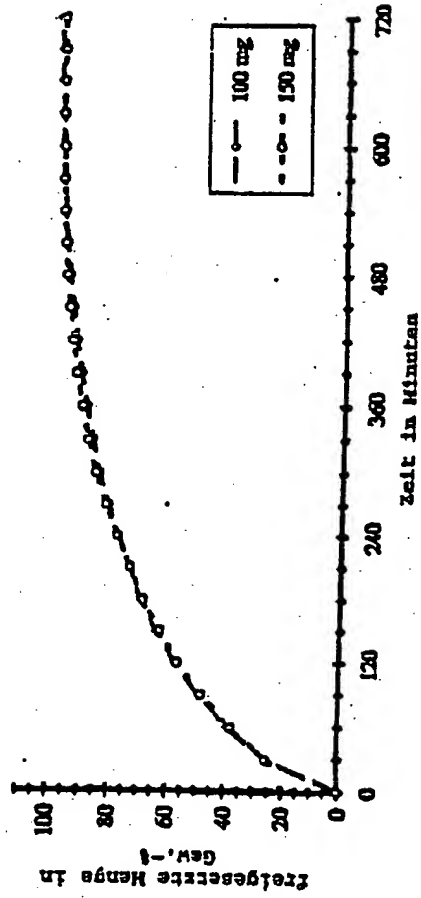


Abbildung 1: in-vitro-Freisetzungskurven von Bupivacainhydrochlorid aus den nach Beispiel 1 hergestellten Tabletten, enthaltend 100 mg oder 150 mg Wirkstoff

Abbildung 2

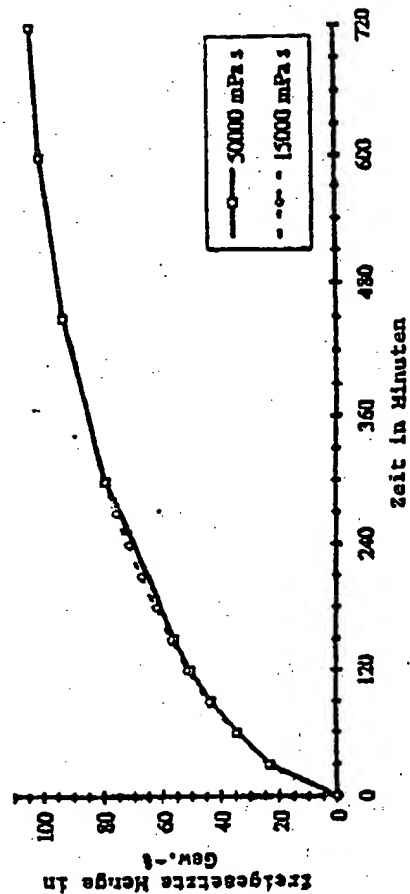


Abbildung 2: in-vitro-Freisetzungskurven von Tramadoldihydrochlorid aus den nach Beispiel 4 hergestellten Tabletten, enthaltend Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von entweder 15.000 mPas oder 50.000 mPas

Abbildung 3

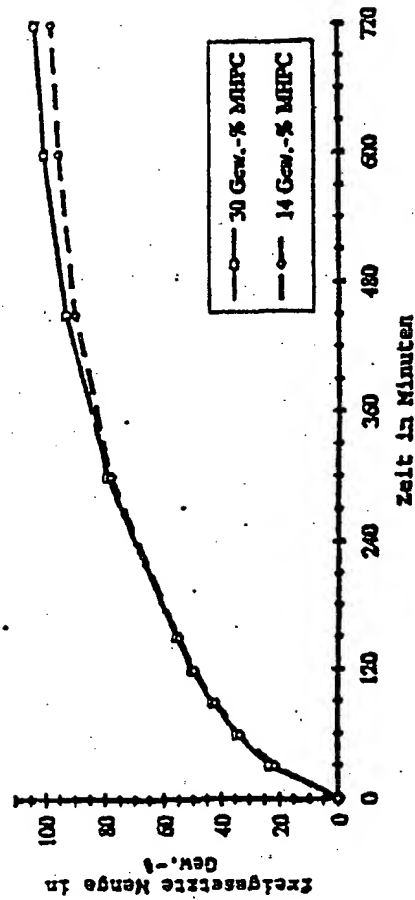


Abbildung 3: in-vitro-Freisetzungskurven von Tramadolhydrochlorid, enthaltend entweder 30 Gew.-% (Beispiel 4) oder 14 Gew.-% (Beispiel 5) Methylhydroxypropylcellulose (MHPC) mit einer Viskosität von 20.000 mPas